



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer:

**0 370 481
A2**

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: 89121548.5

Int. Cl.⁵: **A61K 47/10, A61K 47/12,
A61K 47/14**

Anmeldetag: 21.11.89

Priorität: 22.11.88 US 274590

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
30.05.90 Patentblatt 90/22

Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
Postfach 3255
CH-4002 Basel(CH)

Erfinder: Bachynsky, Maria Oksana
38 Carrie Court
Nutley, N.J. 07110(US)
Erfinder: Infeld, Martin Howard
6 Puers Placem
Upper Montclair, N.J. 07043(US)
Erfinder: Shah, Navnit
203 Beverly Hill Road
Clifton, N.J. 07012(US)
Erfinder: Unowsky, Joel
203 East McClellan Street
Livingston, N.J. 07039(US)

Vertreter: Lederer, Franz, Dr. et al
Van der Werth, Lederer & Riederer
Patentanwälte Lucile-Grahn-Strasse 22
D-8000 München 80(DE)

Pharmazeutische Präparate zur verbesserten Resorption antibakterieller Verbindungen.

Pharmazeutisches Präparat, enthaltend

- (a) eine antibakteriell wirksame Verbindung, und
- (b) eine wirksame Menge eines resorptionsverstärkenden 2-Komponenten-Systems, das als erste Komponente (b 1) einen Aether aus einem C₆-C₁₈-Alkohol und Polyoxyäthylenglykol und als zweite Komponente entweder
 - (b 2-1) einen Polyoxyäthylenglykol-C₆-C₁₈-carbonsäureglyzeridester, oder
 - (b 2-2) eine C₆-C₁₈-Carbonsäure oder ein pharmazeutisch anwendbares Salz davon, oder
 - (b 2-3) einen Ester aus zwei oder mehr C₆-C₁₈-Carbonsäuren, Glycerin und einem Polyoxyäthylenglykol.

EP 0 370 481 A2

Pharmazeutische Präparate zur verbesserten Resorption antibakterieller Verbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Präparate, enthaltend (a) eine antibakteriell wirksame Verbindung und (b) eine wirksame Menge eines resorptionsverstärkenden 2-Komponenten-Systems, das als erste Komponente (b1) einen Aether aus einem C_6 - C_8 -Alkohol und Polyäthylenglykol (PEG) und als zweite Komponente entweder (b 2-1) einen Polyoxyäthylenglykol- C_6 - C_{18} -Carbonsäureglyzeridester, oder (b 2-2) eine C_6 - C_{18} -Carbonsäure oder ein pharmazeutisch anwendbares Salz davon, oder (b 2-3) einen Ester aus zwei oder mehr C_6 - C_{18} -Carbonsäuren, Glycerin und einem Polyoxyäthylenglykol enthält. Gewünschtenfalls kann das erfindungsgemässe Präparat auch einen pharmazeutisch inerten Träger enthalten.

Der hier verwendete Ausdruck "Polyoxyäthylenglykol- C_6 - C_{18} -Carbonsäureglyzeridester" bezieht sich auf Reaktionsprodukte, die aus der gleichzeitigen Reaktion von Polyoxyäthylenglykol (oder einem polymerisierbaren Vorläufer davon, wie Äthylenoxid) mit einer C_6 - C_{18} -Carbonsäure und Glycerin oder mit einem C_6 - C_{18} -Carbonsäureglyzerid oder Glyzeriden erhalten wird. Typische Produkte dieser Art sind Gemische von Polyoxyäthylenglykol- C_6 - C_{18} -Carbonsäureglyzeridestern, z.B. PEG-Glyzerincaprat, PEG-Glyzerincaprylat oder PEG-Glyzerincaprylat/Caprat, Polyoxyäthylenglykol- C_6 - C_{18} -Carbonsäureester, z.B. PEG-Caprat, PEG-Caprylat oder PEG-Caprylat/Caprat und Glyceryl- C_6 - C_{18} -Carbonsäureester, z.B. Glycerylmono-, di- oder tricaprylat, Glycerylmono-, di- oder tricaprat oder Glycerylmono-, di- oder tricaprylat/caprat.

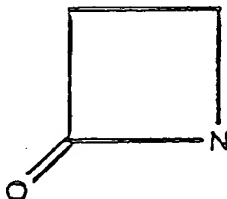
Es wurde gefunden, dass das oben bezeichnete resorptionsverstärkende System zu einer Erhöhung des Ausmasses der Resorption antibakterieller Verbindungen durch das Schleimhautgewebe und in die Blutbahn führt. Die Erfindung fördert somit die Resorption und gleichzeitig die Bioverfügbarkeit antibakterieller Verbindungen, die bei Verabreichung ohne den Resorptionsverstärker auf anderem Wege als parenteral nur schlecht oder überhaupt nicht in nennenswertem Mass resorbiert werden. Damit wird die Herstellung und die Verwendung einer grösseren Anzahl von Dosierungsformen für solche Verbindungen möglich gemacht. Die erfindungsgemässen pharmazeutischen Präparate fördern auch die Resorption und Bioverfügbarkeit antibakterieller Verbindungen, die sonst durch Schleimhautgewebe nur mässig resorbiert werden und verstärken daher auch die Wirksamkeit solcher therapeutischer Verbindungen.

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Kompositionen zur Verabreichung in jeder Dosierungsform, die für die orale oder rektale Verabreichung geeignet ist. Inbegriffen sind dabei orale und rektale Typen pharmazeutischer Präparate, die wirksame Mengen einer antibakteriellen Verbindung und des erfindungsgemässen Resorptionsverstärkungssystems mit oder ohne Anwesenheit inerter Träger und pharmazeutisch anwendbarer Hilfsmittel enthalten.

Die Ausdrücke "antibakteriell" und "antibiotisch" werden hier auswechselbar verwendet und bezeichnen bakterizide oder bakteriostatische Verbindungen, die als Stoffwechselprodukte eines Mikroorganismus, auf synthetischem Wege oder durch eine Kombination mikrobieller und chemischer Verfahren (semi-synthetisch) erhalten wurden.

Für die Anwendung in der vorliegenden Erfindung kommt jede antibiotische Substanz in Betracht, die zur Bekämpfung einer bakteriellen Infektion in einem Wirt geeignet ist, einschliesslich solcher Antibiotika, die nur mässig resorbiert werden, wenn sie nicht infiziert oder nicht infundiert werden. Das wichtigste Gebiet der Erfindung liegt in der Anwendung zur Verstärkung der Resorption und Bioverfügbarkeit von Antibiotika, die grösstenteils nur durch Injektion oder Infusion effektiv verabreicht werden können, weil sie mit anderen Verabreichungswegen nicht oder schlecht resorbiert werden.

Unter den bevorzugten antibakteriellen Verbindungen die als therapeutische Substanz erfindungsgemäss verwendet werden können sind β -Lactamantibiotika, insbesondere Verbindungen mit einem β -Lactamring als zentrale Struktur, d.h. mit dem Strukturelement



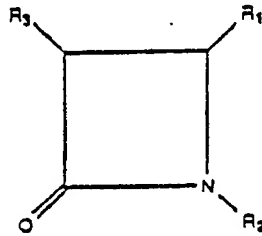
die in verschiedenen Stellungen des Rings substituiert sein können oder die mit anderen Ringen oder Ringsystemen, die für sich wiederum substituiert oder unsubstituiert sein können, kondensiert sein können. Beispiele solcher β -Lactamantibiotika sind Penicilline, Cephalosporine, Peneme, Carbapeneme und mono-

cyclische β -Lactame.

Besonders bevorzugte β -Lactamantibiotika zur Anwendung der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel

5

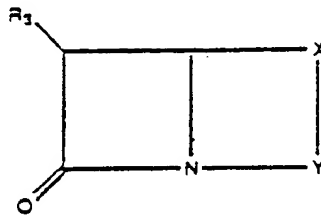
10



15 worin R_1 Wasserstoff, Alkyl oder substituiertes Alkyl, R_2 $\text{SO}_3\text{-M}^+$, M^+ ein Proton oder ein Kation, R_3 eine Acylaminogruppe oder Hydroxyalkyl oder R_1 und R_2 zusammen mit dem β -Lactam (Azetidinon)-Ring, an die sie gebunden sind die Gruppe

20

25

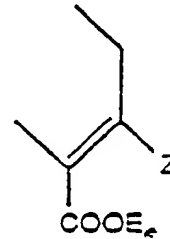
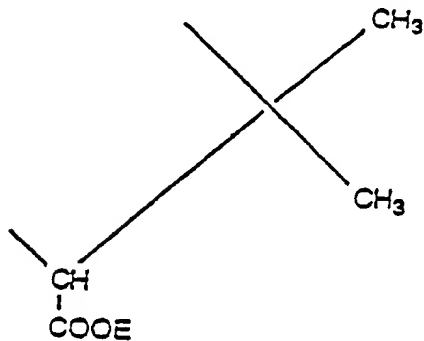


darstellen, worin X -S-, -O-, -SO-, -SO₂-, -CH₂- oder -CH(CH₃) ist und Y eine Gruppe

30

35

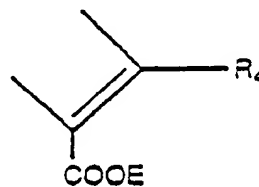
40



oder

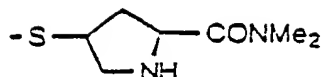
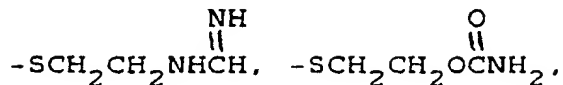
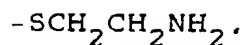
45

50

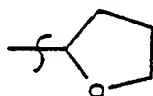


bedeutet, worin R_4 eine substituierte Thiogruppe, wie Aethylthio,

55



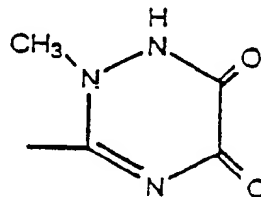
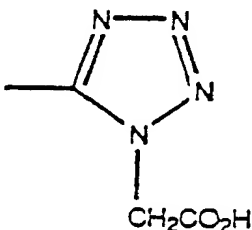
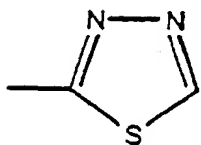
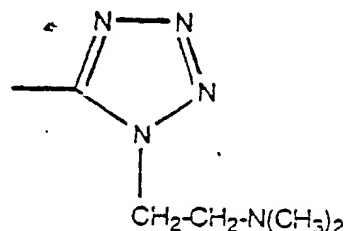
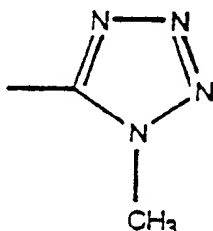
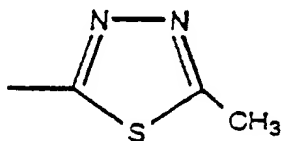
oder eine fakultativ substituierte niedere Alkylgruppe wie Aminomethyl, Acylaminomethyl,



oder eine substituierte Oxygruppe wie Carbamoyloxy

(-O⁺C(=O)NH₂), darstellte, das C-Atom, das die -COO⁻-Gruppe trägt, an das Stickstoffatom des β -Lactamrings gebunden ist, Z Wasserstoff, Halogen, Alkoxy oder CH₂T ist, wobei T Wasserstoff, Alkyl, -CO-O-, Pyridinium, Carboxamidopyridinium, Aminopyridinium, Carbamoyloxy, Azido, Cyano, Hydroxyl, die Gruppe -S-Phenyl darstellte, die substituiert sein kann, oder die Gruppe -S-het darstellt, worin "het" ein fakultativ substituiertes 5- oder 6-gliedriger heterocyclischer Ring ist und wobei E Wasserstoff, ein pharmazeutisch anwendbarer Estergruppe oder ein salzbildendes Kation darstellt.

Beispiele 5- oder 6-gliedriger heterocyclischer Ringe "het" sind die folgenden:



Besonders bevorzugte β -Lactamantibiotika und deren pharmazeutisch anwendbare Salze, Ester und Hydrate sind Ceftriaxon, ein Cephalosporin, das in der U.S. Patentschrift 4,327,210 beschrieben ist; Carumonam, ein monocyclisches β -Lactam, das in der Europäischen Patentschrift EP 73061 beschrieben ist; Piperacillin, ein Penicillin, das in der U.S. Patentschrift 4,112,090 beschrieben ist; Cefamandol, ein Cephalosporin, das in der U.S. Patentschrift 3,641,021 beschrieben ist; Mezlocillin, ein Penicillin, das in der U.S. Patentschrift 3,974,142 beschrieben ist; und Cefazolin, ein Cephalosporin, das in der U.S. Patentschrift 3,516,997 beschrieben ist. Weitere Beispiele solcher Verbindungen sind Cefoxithin, Cefmetazol, Cefotetan, Moxalactam, Cefuroxim, Ceforamid, Cefoperazon, Cefizoxim, Cefotaxim, Cefmenoxim, Ceftazidim, Cefsulodin, Cefazolin, Cephalexin, Azlocillin, Penicillin G, Temocillin, Sulbenicillin, Ticarcillin, Mecillinam, Amoxicillin, Methicillin, Carbenicillin, Thienamycin, N-Formimidoylthienomycin, Sulbactam und Azthreonam.

Ein weiterhin bevorzugtes β -Lactamantibiotikum zur Anwendung in der Erfindung ist die Verbindung (E)-2-(Isobutoxycarbonyl)-2-Pentenyl(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-(azidomethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylat die in der Europäischen Patentpublikation A2-0318767 beschrieben ist.

Weiterhin umfasst die Erfindung die Anwendung auf Antibiotika, die keine β -Lactame sind, beispielsweise Vancomycin und Gentamicin, deren Resorption in Bioverfügbarkeit durch die Anwendung des erfindungsgemässen Resorptionsverstärkungssystems verbessert werden.

Die Komponente (b)(1) des resorptionsverstärkten Systems ist das Produkt einer Verätherung eines Alkohols besonders eines acyclischen C_6 - C_{18} -geradkettig oder verzweigten Alkanols und einem Polyoxyäthylenglykol. Beispiele von Alkoholen die für die Herstellung der Komponente (b)(1) geeignet sind, sind n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Decyl, n-Dodecyl (Lauryl), n-Tetradecyl (Myristyl), n-Hexadecyl (Cetyl), n-Octadecyl-Alkohole. Bevorzugt ist Laurylalkohol.

Das Polyoxyäthylenglykol ist typischerweise ein solches von mittlerem bis hohem Molekulargewicht, vorzugsweise hat es ein mittleres Molekulargewicht im Bereich von etwa 200-1500 insbesondere etwa 400-600.

Die Komponente (b)(1) kann nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.

Besonders bevorzugt als Komponente (b)(1) ist das als Laureth-12 bezeichnete Material. Ein geeignetes handelsübliches Material ist MACOL LA-12, das durch Mazer Chemicals Company, Gurnee, Illinois hergestellt wird.

Die Komponente (b)(2)(1) des erfindungsgemässen resorptionsverstärkenden Systems kann das Produkt einer Veresterung zwischen einem Polyäthylenglykol, Glycerin und einem oder mehreren geradkettig oder verzweigt-kettigen C_6 - C_{18} -Carbonsäuren sein, vorzugsweise einer monofunktionalen Säure oder Säuren. Alternativ kann die Komponente (b)(2)(1) durch Oligomerisierung oder Polymerisierung von Äthylenoxid in Gegenwart eines Glycerinesters und einem oder mehrerer C_6 - C_{18} -Carbonsäuren erhalten werden (Glyzeridester). Eine weitere bevorzugte Möglichkeit ist die gleichzeitige Reaktion des Glyzeridesters oder der Glyzeridester mit einem völlig vorgeformten Polyoxyäthylenglykol unter Bedingungen die geeignet sind, Alkoholyse zu erreichen.

Nach einem bevorzugten Verfahren, das unter Alkoholyse verläuft, wird ein Reaktionsgefäss mit stöchiometrischen Quantitäten eines Glycerinfettsäureesters oder Fettsäureestern und einem Polyäthylenglykol beschickt. Das Reaktionsgefäss wird verschlossen und unter Atmosphärendruck auf 200 °C erwärmt, wobei bei 70 °C mit Rühren begonnen wird und das Rühren für eine Dauer von 12-24 Stunden oder bis zur Beendigung der Reaktion fortgesetzt wird. Das Reaktionsgefäss wird dann abkühlen gelassen und das Reaktionsprodukt aus dem Reaktionsgemisch abfiltriert.

Beispiele von gesättigten oder von ungesättigten C_6 - C_{18} -Carbonsäuren, die für die Komponente (b)(2)(1) des Resorptionsverstärkungssystems Verwendung finden können, sind Capronsäure, Caprylsäure, Caprinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Oelsäure, Palmitin- und Stearinsäure. Besonders bevorzugt sind Caprin- und Caprylsäure, einzeln oder zusammen.

Das Polyoxyäthylenglykol, das bei der Bildung der Komponente (b)(2)(1) angewandt wird, ist typischerweise ein solches von mittlerem oder hohem Molekulargewicht, vorzugsweise mit einem Molekulargewicht im Bereich von 200-1500, vorzugsweise 300-600.

Ein Material, das als Komponente (b)(2)(1) besonders geeignet ist, hat die folgenden Charakteristiken:

Organoleptische Eigenschaften:

Aussehen: klar ölige Flüssigkeit

Geruch: schwach

Farbe: hellgelb bis gelb

Physikalische und chemische Eigenschaften:

Säurewert: 0,2-0,6

Sulfatierte Asche: weniger als 0,05%

Verseifungsindex: 85-105

Jodindex: weniger als 2

Feuchtigkeitsgehalt: weniger als 0,05%

Gehalt an freiem Glycerin: etwa 2%

Gehalt an Monoglyzeriden: etwa 6-8%

Dichte $[d]_{20}^4$): 1,062-1,068 g/ml

Brechungsindex $[n]_{20}^{20}$): 1,458-1,462

Eine für das erfindungsgemässe Resorptionsverstärkungssystem geeignete Komponente ist unter dem Namen LABRASOL (PEG-8-Caprylat/Capratglyceridester) Gattefosse Corporation, Paris und SOFTIGEN 767 (PEG-6-Caprylat/Capratglyceridester) Dynamit Nobel, BRD, im Handel.

Die als Komponente (b)(2)(2) des erfindungsgemässen Resorptionsverstärkungssystems verwendete C_6 - C_{18} -Carbon säure oder deren Salz, leitet sich von einer acyclischen Carbonsäure ab, die geradkettig oder verzweigt sein kann. Beispiele sind Capronsäure, Caprylsäure, Caprinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Oelsäure, Palmitinsäure und Stearinsäure. Besonders bevorzugt ist Caprylsäure und Caprinsäure.

Die Salze können in herkömmlicher Weise hergestellt werden, durch Umsetzung der Säure mit einer Base, die ein nicht toxisches pharmakologisches, pharmazeutisches annehmbares Kation hat. Im allgemeinen ist jede Base geeignet, die ein Salz mit einer Carbonsäure bildet und deren pharmakologische Eigenschaften keine abträglichen physiologischen Eigenschaften besitzen, wenn sie eingenommen oder auf andere Weise einem Warmblüter verabreicht werden. Solche Basen sind beispielsweise Alkalimetall- und Erdalkalimetallhydroxide oder -carbonate wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid, Kaliumcarbonat und ähnliches. Besonders bevorzugt sind Natriumsalze, hauptsächlich wegen ihrer leichten Zugänglichkeit.

Die Komponente (b)(2)(3) des Resorptionssystems leitet sich von einem Gemisch zweier oder mehrerer Carbonsäuren mit 6-18-C-Atomen, Glycerin und einem Polyoxyäthylenglykol ab. Die Säuren können geradkettig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt sein. Geeignete Säuren sind gesättigte Carbonsäuren, wie n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Decyl, Lauryl, Myristyl, Cetyl und n-Octadecylcarbonsäuren und einfach ungesättigte, z.B. Oelsäure und zweifach ungesättigte Säure, z.B. Linolensäure.

Bevorzugt sind Gemische, die mehrere C_6 - C_{18} -Fettsäuren enthalten, wie sie in vegetabilen Ölen und Fetten enthaltend sind, vorzugsweise Kokosnussöl, das eine grössere Menge gesättigter und eine kleinere Menge ungesättigter Fettsäuren mit bis zu 18 C-Atomen enthält.

Das vorzugsweise als Komponente (b)(2)(3) angewandte Polyoxyäthylenglykol ist durch ein mittleres Molekulargewicht im Bereich von 200 bis etwa 1500, insbesondere von etwa 300 bis etwa 600 gekennzeichnet.

Die Komponente (b)(2)(3) kann mittels herkömmlicher Veresterungsmethoden hergestellt werden. Ein geeignetes Material ist im Handel unter dem Namen ACCONON CON (ein PEG-Glycerin Coccoat) von Capital City Products, Janesville, Wisconsin erhältlich.

Die relativen Mengenverhältnisse der beiden Komponenten, die im erfindungsgemässen Resorptionsverstärkungssystem enthalten sind, können variiert werden, um optimale Resultate für eine bestimmte Ausführungsform der Erfindung zu erreichen. Vorzugsweise liegt das Gewichtsverhältnis von (b)(1) zu (b)(2)(1), (b)(2)(2) oder (b)(2)(3) im Bereich von etwa 1:50 bis etwa 50:1, vorzugsweise von etwa 1:10 bis etwa 10:1 und äusserst bevorzugt von etwa 1:4 bis etwa 4:1.

Die wirksame Menge der Komponente (b) in dem erfindungsgemässen Präparat hängt von Faktoren wie der besonderen antibakteriellen Verbindung die angewandt wird und deren Menge ab, wie auch vom Alter des zu behandelnden Patienten.

Im allgemeinen ist es für orale Dosierungsformen bevorzugt, etwa 50 bis 1000 mg, insbesondere 100 bis etwa 500 mg des Resorptionsverstärkungssystems pro Dosiseinheit des pharmazeutischen Präparates anzuwenden. Diese Präparate enthalten üblicherweise die antibakterielle Verbindung in Mengen von etwa 10 bis etwa 500 mg, insbesondere von etwa 50 bis etwa 200 mg pro Dosiseinheit.

Rektale Dosierungsformen enthalten üblicherweise etwa 50 bis etwa 1500 mg, insbesondere 50 bis etwa 600 mg des Resorptionsverstärkungssystems pro Dosiseinheit. Solche Präparate enthalten die antibakterielle Verbindung üblicher Weise in Mengen von etwa 10 bis etwa 3000 mg, insbesondere von etwa 100 bis etwa 1500 mg pro Dosiseinheit.

Der Ausdruck "Dosiseinheit" wird hier im üblichen Sinne gebraucht, um eine einzelne Darreichung des Medikamentes in der angegebenen Menge zu bezeichnen. Diese Menge kann in Form einer einzelnen Pille, Tablette, Kapsel oder Suppositorium verabreicht werden oder alternativ in Vielfachen von zwei oder mehr solcher Dosiseinheiten, die dann zusammen die angegebene Menge des Wirkstoffs enthalten.

Die beschriebene antibakterielle Verbindung und die Komponenten (a) und (b) des Resorptionsverstärkungssystems, können in einen Träger eingearbeitet werden, falls dies gewünscht ist. Als Träger kann jeder pharmazeutisch anwendbare Feststoff, Halbfeststoff oder flüssige Träger, in dem diese Komponenten löslich oder leicht verteilbar sind, angewandt werden. Beispiele dafür sind Kakaobutter, Polyäthylenglykole, Polypropylenglykole, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose und semi-synthetische Basen, wie Suppocire® (Gattefosse Corp., Paris). Vorzugsweise ist das Vehikel ein Feststoff. Bevorzugt als Feststoff für die erfindungsgemässe Anwendung sind Gemische von Mono-, Di- und Triglyceriden von C_{12} - C_{18} natürli-

chen gesättigten Fettsäuren, vorzugsweise Fettsäuren, die eine gerade Anzahl von C-Atomen haben (C₁₂, C₁₄, C₁₆). Besonders geeignet und bevorzugt sind pharmazeutische Basen von Dynamit Nobel unter der Handelsbezeichnung "WITEPSOL".

Andere pharmazeutisch verträgliche Trägermaterialien können gewünschtenfalls je nach den besonderen Bedürfnissen angewandt werden. Ihre Auswahl liegt im Bereich des Fachwissens.

Falls ein Trägerstoff angewandt wird, liegen seine Mengen in Bereichen, die für pharmazeutische Trägermaterialien üblicherweise angewandt werden und die sicher verab reicht Werden können.

Für die orale Verabreichung der erfindungsgemäßen Präparate ist eine magensaftresistent überzogene Formulierung bevorzugt, vorzugsweise eine solche in fester Form. Die Formulierung kann in Hartgelatine- oder Weichgelatine kapseln oder, falls sie flüssig ist, auf einem geeigneten Träger absorbiert sein unter Bildung eines freifliessenden Pulvers und dann in die Kapsel abgefüllt oder alternativ zu Pillen oder Tabletten verpresst sein. Andere Dosierungsformen sind Mikrokapseln oder Beadlets, bestehend aus der antibakteriellen Verbindung und dem Resorptionsverstärkungssystem, die in eine mit einem magensaftresistenten Ueberzug versehenen Kapsel eingehüllt sind.

Die Verwendung von magensaftresistenten Ueberzügen dient dazu, die antibakterielle Verbindung vor der Magenflüssigkeit zu schützen und einen optimalen Transport der antibakteriellen Verbindung zusammen mit dem Resorptionsverstärkungssystem in den Darmtrakt zu erreichen. Der magensaftresistente Ueberzug ist zum grössten Teil gegenüber der Magenflüssigkeit widerstandsfähig und bleibt unangegriffen, löst sich aber in der Darmflüssigkeit, wobei der Wirkstoff freigesetzt wird.

Die Wirksamkeit eines besonderen magensaftresistenten Ueberzugsmaterials kann mit bekannten Verfahren gemessen werden. Beispielsweise sind geeignete magensaftresistente Ueberzugsmaterialien zur Anwendung in der vorliegenden Erfindung die folgenden:

Celluloseacetatphthalat

Celluloseacetattrimellitat

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat

Hydroxypropylmethylcellulosephthalatsuccinat

Polyvinylacetatphthalat

Methacrylsäure

Methacrylsäureester

Diese Materialien können mit oder ohne Weichmacher, wie acetylierten Glyzeriden oder Diäthylphthalat in an sich bekannter Weise angewandt werden.

Der Prozentsatz des angewandten Ueberzuges liegt üblicherweise zwischen etwa 1 und etwa 10 Gewichtsprozenten oder mehr, insbesondere zwischen etwa 2 bis etwa 8 Gewichtsprozent bezogen auf das Gesamtgewicht der Dosiseinheit, d.h. der gesamten Kapsel oder dem gesamten Tablettengewicht.

Beispiele geeigneter Ueberzugsformulierungen sind nachstehend angegeben.

Formulierungen für magensaftresistente Ueberzüge

40

Inhaltsstoff

Gewichtsprozent

45

Präparat A:

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP)	5.0
Triacetin	0.5
Methylenechlorid	47.25
Denaturierter Alkohol	47.25

55

Präparat B:

	HPMCP	10.0
5	Titandioxid	0.2
	Dimethylpolysiloxan	0.05
	Aceton	44.875
10	Denaturierter Alkohol	44.875

Präparat C:

15	Celluloseacetatphthalat (CAP)	8.5
	Diäthylphthalat	1.5
	Titandioxid	0.2
20	Aceton	44.9
	Denaturierter Alkohol	44.9

Präparat D:

	Polyvinylacetatphthalat	5.0
30	Acetylierte Glyzeride	0.8
	Methylenchlorid	47.1
	Denaturierter Alkohol	47.1

Präparat E:

40	Methacrylsäure oder Methacrylsäure- ester (Eudragit S or L, Rohm Pharma, GMBH, Wetterstadt, BRD)	8.0
45	Aceton	46.0
	Absoluter Alkohol	46.0
	Weichmacher	q.s.

50 Die erfindungsgemäßen oralen Formulierungen können auch zusätzlich übliche Zusätze oder Hilfsstoffe enthalten in für solche Materialien üblichen Mengen. Beispielsweise können solche Zusätze Verdickungsmittel sein, wie Kieselsäure (beispielsweise Aerosilprodukte) Bentonite, colloidalen Ton, Carboxymethylcellulose, modifizierte Montmorillonite wie Alkylammoniumsalze von Montmorilloniten (beispielsweise Handelsprodukte wie Bentone) organische Verdickungsmittel und Strukturbildner wie gesättigte höhere Fettsäuren und Alkohole mit 12-20° C-Atomen (beispielsweise Stearin- und Palmitinsäure oder Stearin und Cetylalkohol) Wachse, Monoglyzeride, gesättigter oder ungesättigter höherer Fettsäuren, wie Stearinsäure, Palmitinsäure oder Oelsäure, Geliermittel wie Aluminiumstearat, Dispergierungsmittel, wie ionische, nicht-ionische

oder kationische oberflächenaktive Stoffe, Emulgatoren, wie Lezithin usw.

Die erfindungsgemässen Kompositionen können auch pharmazeutisch anwendbare Hilfsmittel wie Bindemittel oder Schmiermittel zum Tablettieren, Stabilisatoren, Antioxidantien, Fliessmittel (zur Verbesserung der Giessfähigkeit oder Fliessfähigkeit während der Verarbeitung), Konservierungsmittel, Geschmacksstoffe, Farbstoffe und Puffer enthalten. Alle diese Stoffe können aus Materialien ausgewählt werden, die für solche Anwendungszwecke bekannt sind.

Die verbesserte Resorption von Antibiotika durch Schleimhautgewebe mittels der erfindungsgemässen Präparate wurde in in vivo-Tests geprüft.

Enterale Resorption in vivo (Ratten)

Weibliche Ratten im Gewicht von etwa 250 g wurden über Nacht fasten gelassen und mit Metofan anästhesiert. Die Antibiotika wurden in Lösung mit oder ohne Resorptionsver. stärker nach Bauchschnitt in das Duodenum unterhalb des Magenausgangs injiziert. Für Vergleichszwecke wurde die Lösung alternativ intravenös in die Schwanzvene appliziert.

Plasmaspiegel des Antibiotikums bei Ratten

Die Konzentration des Antibiotikums im Plasma der Ratte wurde nach verschiedenen Zeitintervallen nach intravenöser oder enteraler Verabreichung bestimmt. Blutproben wurden aus der Schwanzvene des Versuchstiers vor der Verabreichung des Antibiotikums und 5, 10, 20, 40, 60, 120, 240 und 360 Minuten danach entnommen, danach zentrifugiert und das Plasma bis zur Analyse eingefroren.

Bioassay der Plasmaproben

Die meisten der getesteten Antibiotika zeigten einen gewissen Grad von Proteinbindung, wenn das Antibiotika-haltige Plasma gegen das Antibiotikum in Wasser getestet wurde. Antibiotika, die nicht an Plasma gebunden waren, wurden mit Wasser verdünnt und gegen in Wasser hergestellte Standards geprüft. Für gebundene Antibiotika wurde der Einfluss der Proteinbindung eliminiert durch Verdünnen aller Standardlösungen und Proben im gesammelten Plasma. Im Fall von Ceftriaxon in Cefazolin wurde der Effekt der Bindung dadurch berücksichtigt, dass Plasmaproben mit Acetonitril mit einem Verdünnungsfaktor 1:12 deproteinisiert und gegen eine Standardkurve in Wasser verdünnt gemessen wurden. Antibiotikaspiegel wurden wie unten angegeben auf Agarplatten ermittelt.

Antibiotikum	Testorganismus	Bereich der Standardkurven ($\mu\text{g/ml}$)	Testmedium	Volumen (μl)
Carumonam	E. coli. 1346	32-1	AA#1 ²	20
Ampicillin ¹	M. lutea ATCC 9341	8-0.25	AA#1	20
Cefamandole ¹	M. lutea ATCC 9341	32-1	AA#1	20
Cefotaxime ¹	E. coli. 1346	8-0.25 or 16-0.5	AA#1	20
Cefoxitin ¹	S. aureus MB2786	64-4	BHI ³	20
Ceftriaxone ¹	E. coli. 1346	4-0.125	AA#1	20
Cefazolin ¹	S. aureus ATCC 25923	32-1	AA#1	50
	B. subtilis spores	32-2	AA#1	50
Moxalactam ¹	E. coli. 1346	50-1.56	AA#1	50
Penicillin G ¹	M. lutea ATCC 9341	8-0.5	AA#1	20
Mezlocillin ¹	M. lutea ATCC 9341	16-1	AA#1	50
Gentamicin ¹	K. pneumoniae A	80-2.5	MH ⁴	50
Vancomycin ¹	B. cereus ATCC 11778	64-2	AA#8 ⁵	50

¹ Antibiotika mit Proteinbindung im Rattenplasma.

² Antibiotischer Agar Nr. 1 (Difco).

³ BHI = Brain Heart Infusion Media (Difco).

⁴ MH = Mueller Hinton Agar (Difco).

⁵ Antibiotischer Agar Nr. 8 (Difco).

Die Platten wurden bei 37°C über Nacht bebrütet und die Hemmzonen auf die nächsten 0,1 ml abgelesen. Die Berechnungen wurden mittels einer Autoassaymaschine (Giles Scientific, Inc., New York) vorgenommen. Vergleiche J.V. Bennett et al., Applied Microbiology 14, 170-177 (1966).

Die Resultate waren wie folgt:

Tabelle 1

Enterale Resorption bei Ratten mit und ohne Resorptionsverstärker				
Dosis = 5 mg/0,5 ml				
Antibiotikum	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)			
	Kontrolle			
	Wasser	Acconon Con + Laureth-12*	Labrasol + Laureth-12*	Natriumcaprylat (30%) + Laureth-12*
Carumonam	0.0 \pm 0.0	7.2 \pm 1.4	11.7 \pm 3.8	6.3 \pm 2.4
Cefamandole	1.3 \pm 2.5	6.4 \pm 0.6	8.4 \pm 2.6	18.1 \pm 3.7
Cefazolin	0.0 \pm 0.0	42.9 \pm 3.0	62.2 \pm 25.2	40.7 \pm 7.2
Cefoxitin	0.0 \pm 0.0	7.7 \pm 2.8	9.1 \pm 3.4	16.2 \pm 4.6
Cefotetan	0.0 \pm 0.0	9.5 \pm 2.8	21.2 \pm 5.8	26.1 \pm 11.4
Gentamicin	3.9	15.4 \pm 2.3	9.6 \pm 1.9	14.1 \pm 6.9
Mezlocillin	0.0 \pm 0.0	0.6 \pm 1.0	1.4 \pm 1.4	6.7 \pm 1.7
Moxalactam	0.0 \pm 0.0	9.6 \pm 2.2	16.2 \pm 1.8	19.9 \pm 4.5
Penicillin G	0.5 \pm 0.1	3.5 \pm 1.0	5.2 \pm 1.6	7.4 \pm 2.4
Vancomycin	2.9 \pm 0.6	0.0 \pm 0.0	6.9 \pm 1.0	9.8 \pm 3.5
Ceftriaxone	2.4 \pm 1.9	38.8 \pm 22.6	105.5 \pm 23.0	53.7 \pm 13.3

*Gewichtsverhältnis der anderen Komponente des Resorptionsverstärkers zu Laureth-12 war 8:1

Enterale Resorption in vivo (Hunde)

Als Versuchstiere wurden sechs Beagle-Hunde im Gewicht von etwa 10-16 kg eingesetzt, denen eine modifizierte Thomaskanüle in das distale Duodenum eingesetzt worden war. Jeder Hund erhielt 2 Hartgelatinekapseln mit 210 ml Ceftriaxonatrium in 280 mg einer Base (WITEPSOL H15), mit Resorptionsverstärker (157,5 mg Labrasol und 52,5 mg Laureth-12). Die Kapseln wurden durch die modifizierte Thomaskanüle in das proximale Jejunum appliziert. Die Dosierung war 20-50 mg Ceftriaxon pro kg Körpergewicht.

Die Plasmakonzentrationen von Ceftriaxon wurden vor der Verabreichung und 10, 20, 40, 60, 120, 180 und 240 Minuten nach der Verabreichung ermittelt. Zur Erstellung einer Standardkurve wurde Ceftriaxon mit normalem Hundeplasma verdünnt und deproteinisiert. Die Fläche unter der Kurve (AUC) wurde für jede Verabreichungsweise bestimmt. Aus diesen Bestimmungen wurde die Bioverfügbarkeit wie folgt berechnet.

$$\% \text{ Bioverfügbarkeit} = \frac{[\text{AUC Enterale}]}{[\text{AUC I.V.}]} \times \frac{[\text{I.V. Dose}]}{[\text{Enteral Dose}]} \times 100$$

Wenn keine i.v.-Daten für den gleichen enteral verwendeten Dosisspiegel verfügbar waren, wurde die folgende Gleichung angewandt:

$$\% \text{ Bioverfügbarkeit} = \frac{[\text{AUC Enterale}]}{[\text{AUC I.V.}]} \times \frac{[\text{I.V. Dose}]}{[\text{Enteral Dose}]} \times 100$$

Als Resultat wurden $45,4 \pm 18,2\%$ Bioverfügbarkeit und $19,5 \pm 6,5$ mcg/ml Cmax für die resorptionsverstärkte Formulierung, verglichen mit 0% Bioverfügbarkeit und 0,5 mcg/ml Cmax für die Kontrolle (Lösung von Ceftriaxon in Wasser Aequivalent zu 25 mg/kg, kein Resorptionsverstärker) gefunden.

Orale Resorption in vivo (Affen)

Erwachsene Affen (Papio anubis und Papio hamadryas) im Gewicht von 12-30 kg wurden über Nacht fasten gelassen, dann durch i.m.-Injektion von Ketaminhydrochlorid vor der Verabreichung des Antibiotikums sediert. Jeder Affe erhielt vier Hartgelatinekapseln durch Schlundsonde mit der folgenden Zusammensetzung:

Ceftriaxonatrium	300 mg
Labrasol	225 mg
Laureth-12	75 mg
Witepsol H15	380 mg
	<u>980 mg</u>

Die Kapseln wurden mit einem Ueberzug von Polyvinylacetatphthalat (etwa 8% des Kapselgewichtes versehen).

1 ml Pro Blutproben wurden aus der Femoralregion jedes Affen mit einer heparinisierten 3-ml Spritze entnommen. Die Proben wurden vor der Verabreichung des Antibiotikums und 15, 30, 60, 120, 240, 360, 480, 600 und 720 Minuten danach entnommen. Die Blutproben wurden zentrifugiert und das Plasma nach Deproteinisierung mit Acetonitril einem Bioassay unterworfen.

Als Resultat wurden $10,8 \pm 6,5\%$ Bioverfügbarkeit und 5,5-59,8 mcg/ml Cmax-Bereich erhalten, verglichen mit 0% Bioverfügbarkeit und 0 mcg/ml Cmax für den Kontrollwert (Ceftriaxonatrium 300 mg, in der gleichen Kapsel ohne Resorptionsverstärker).

Die Resorption wurde weiterhin mit einer Formulierung geprüft die 300 mg Ceftriaxonatrium, 200 ml Natriumcaprylat, 75 mg Laureth-12 mit 415 mg Witepsol H15 enthielt. Die Bioverfügbarkeit dieser Formulierung betrug $15,7 \pm 9,9\%$ und 15,0-66,3 mcg/ml Cmax-Bereich, verglichen mit 0% Bioverfügbarkeit und 0 mcg/ml Cmax für den Kontrollwert (der gleiche wie oben).

Orale Resorption in vivo (Hunde)

Für diesen Versuch wurden männliche Beagle-Hunde im Gewicht von 10-14 kg verwendet, die 2-3 Hartgelatine kapseln durch die Schlundsonde erhielten. Die Kapseln hatten folgende Zusammensetzung:

Ceftriaxonatrium	300 mg
Labrasol	225 mg
Laureth-12	75 mg
Witepsol H15	380 mg
	980 mg

Die Kapseln waren mit einem Ueberzug von Polyvinylacetatphthalat (etwa 8% des Kapselgewichtes versehen).

Die Plasmakonzentrationen wurden von Ceftriaxon vor der Verabreichung und 10, 20, 40, 60, 120, 180 und 240 Minuten nach der Verabreichung ermittelt. Die Messungen wurden in Blutplasma nach Deproteinisierung weiter oben beschrieben ermittelt.

Als Resultate wurden $34,2 \pm 14,0\%$ Bioverfügbarkeit mit $21,6 \pm 7,6$ mcg/ml Cmax ermittelt, verglichen mit 0% Bioverfügbarkeit und 0 mcg/ml Cmax für den Kontrollwert (Ceftriaxonatrium 300 mg) in der gleichen Kapsel ohne Resorptionsverstärker.

Die Resorption wurde weiterhin mit einer Formulierung geprüft, die 300 mg Ceftriaxonatrium, 200 mg Natriumcaprylat, 75 mg Laureth-12 und 415 mg Witepsol H15. enthielt. Die Bioverfügbarkeit betrug $22,4 \pm 13,5\%$, Cmax war $14,4 \pm 8,4$ mcg/ml, verglichen mit 0% und 0 mcg/ml für den Kontrollwert (der gleiche wie oben).

Rectale Resorption in vivo (Affen)

Für diesen Versuch wurden männliche und weibliche erwachsene Affen (Papio anubis und Papio hamadryas) im Gewicht vom 12-27 kg verwendet, die 24 Stunden vor der Verabreichung des Antibiotikums fasten gelassen wurden, dann durch i.m.-Injektionen von Kefamin Hydrochlorid vor der Verabreichung des Antibiotikums sediert wurden. Aus den nachstehend beschriebenen Formulierungen wurden Suppositorien hergestellt die den Tieren verabreicht wurden. Die Rektalöffnungen wurden dann mit Klebeband verschlossen, um ein Herausdrücken der Suppositorienmasse zu vermeiden.

Antibiotikum	500 mg
Laureth-12	125 mg
Labrasol	250 mg
Witepsol H15	1125 mg
	Total: 2000 mg

Zur Messung der Resorption des Antibiotikums in den Blutstrom wurden Blutproben aus der Femoralregion vor der Verabreichung des Antibiotikums und 15, 30, 60, 120, 240, 360 und 480 Minuten danach entnommen. Proben wurden zentrifugiert und wie oben beschrieben vermessen. Die Resultate sind in Tabelle 2 zusammengestellt:

TABELLE 2

Bioverfügbarkeit und Cmax-Bereich des Antibiotikums in Affen nach rektaler Verabreichung				
	Mit Resorptionsverstärker System		Kontrolle ohne Resorptionsverstärker Enhancer System	
Antibiotikum	% Bioverfügbarkeit	Cmax Bereich mcg/ml	% Bioverfügbarkeit	Cmax Bereich mcg/ml
Ceftriaxon	31.5 ± 13.1	18.2-49.6	4.3 ± 2.8	0.3-9.0
Cefamandol	46.5 ± 16.6	5.9-16.4	6.0 ± 2.3	2.3-4.6
Cefoxitin	77.0 ± 22.5	4.7-10.8	0	0
Penicillin G	38.2 ± 26.1	2.0-11.1	17.4 ± 8.0	1.2-2.4

Die Resorption wurde weiterhin mit einer Formulierung geprüft, die 600 mg Ceftriaxonatrium, 200 mg Natriumcaprylat, 125 mg Laureth-12 und 1075 mg Witepsol H15 (insgesamt 2000 mg) enthielt. Die Bioverfügbarkeit betrug $49,3 \pm 13,7\%$, der Cmax-Bereich war 68,1-1002,8 mcg/ml, verglichen mit 4,3% Bioverfügbarkeit und 0,3-9,0 mcg/ml Cmax-Bereich für den Kontrollwert (600 mg Ceftriaxonatrium in Suppositoriummasse ohne Resorptionsverstärker).

Nachstehend sind einige Formulierungen für verschiedene Dosierungsbereiche für die erfindungsgemässen Präparate angeführt. Obschon in diesen Beispielen Ceftriaxon, das bevorzugte Antibiotikum im Rahmen der Erfindung, in den Beispielen figuriert, können auch andere Antibiotika in passenden Mengen eingesetzt werden.

ORALE FORMULIERUNGEN					
		pro Kapsel			
A)	Ceftriaxon (Natrium)	60 mg	120 mg	210 mg	300 mg
	Labrasol	225 mg	225 mg	225 mg	225 mg
	Laureth-12	75 mg	75 mg	75 mg	75 mg
	Witepsol H15	340 mg	340 mg	340 mg	340 mg
B)	Ceftriaxon (Natrium)	60 mg	120 mg	210 mg	300 mg
	Natriumcaprylat	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
	Laureth-12	75 mg	75 mg	75 mg	75 mg
	Witepsol H15	365 mg	365 mg	365 mg	365 mg
C)	Ceftriaxon (Natrium)	60 mg	120 mg	210 mg	300 mg
	Acconon Con	225 mg	225 mg	225 mg	225 mg
	Laureth-12	75 mg	75 mg	75 mg	75 mg
	Witepsol H15	340 mg	340 mg	340 mg	340 mg
D)	Ceftriaxon (Natrium)	60 mg	120 mg	210 mg	300 mg
	Softigen 767	225 mg	225 mg	225 mg	225 mg
	Laureth-12	75 mg	75 mg	75 mg	75 mg
	Witepsol H15	340 mg	340 mg	340 mg	340 mg



REKTALE FORMULIERUNG					
		pro Suppositorium			
A)	Ceftriaxon (Natrium)	180 mg	300 mg	600 mg	1200 mg
	Labrasol	250 mg	250 mg	250 mg	500 mg
	Laureth-12	125 mg	125 mg	125 mg	250 mg
	Witepsol H15	1445 mg	1325 mg	1025 mg	2050 mg
B)	Ceftriaxon (Natrium)	180 mg	300 mg	600 mg	1200 mg
	Natriumcaprylat	200 mg	200 mg	200 mg	400 mg
	Laureth-12	125 mg	125 mg	125 mg	250 mg
	Witepsol H15	1495 mg	1375 mg	1075 mg	2150 mg
C)	Ceftriaxon (Natrium)	180 mg	300 mg	600 mg	1200 mg
	Acconon Con	250 mg	250 mg	250 mg	500 mg
	Laureth-12	125 mg	125 mg	125 mg	250 mg
	Witepsol H15	1445 mg	1325 mg	1025 mg	2050 mg
D)	Ceftriaxon (Natrium)	180 mg	300 mg	600 mg	1200 mg
	Softigen 767	250 mg	250 mg	250 mg	500 mg
	Laureth-12	125 mg	125 mg	125 mg	250 mg
	Witepsol H15	1445 mg	1325 mg	1025 mg	2050 mg

Die obigen Formulierungen können wie folgt hergestellt werden:

Orale Formulierungen

Die Base (Witepsol H15) wird auf 55 °C erwärmt und die Komponenten des Resorptionsverstärkersystems der Schmelze zugemischt. Die Schmelze wird dann auf 45 °C gekühlt und der Wirkstoff (Ceftriaxonatrium) der geschmolzenen Masse, zugesetzt und gleichmässig darin verteilt. Die Masse wird homogenisiert bis eine einheitliche Suspension erhalten wird. Diese wird dann in Gelatine kapseln abgefüllt, gegebenenfalls versiegelt und die Kapseln mit einem magensaftresistenten Ueberzug versehen.

Rektale Formulierungen

Die Base (Witepsol H15) wird auf 55 °C erwärmt und die Komponenten des Resorptionsverstärkungssystems der Schmelze zugemischt. Die Schmelze wird dann auf 45 °C gekühlt und der Wirkstoff (Ceftriaxonatrium) der geschmolzenen Masse zugesetzt und gleichmässig darin verteilt. Die Masse wird homogenisiert bis eine einheitliche Suspension erhalten wird, dann in Suppositorialschalen gefüllt und aushärten gelassen.

Ansprüche

1. Pharmazeutisches Präparat, enthaltend
 - (a) eine antibakteriell wirksame Verbindung, und
 - (b) eine wirksame Menge eines resorptionsverstärkenden 2-Komponenten-Systems, das als erste Komponente (b 1) einen Aether aus einem C₆-C₁₈-Alkohol und Polyoxyäthylenglykol und als zweite Komponente entweder
 - (b 2-1) einen Polyoxyäthylenglykol-C₆-C₁₈-carbonsäureglyzeridester, oder
 - (b 2-2) eine C₆-C₁₈-Carbonsäure oder ein pharmazeutisch anwendbares Salz davon, oder
 - (b 2-3) einen Ester aus zwei oder mehr C₆-C₁₈-Carbonsäuren, Glycerin und einem Polyoxyäthylenglykol.
2. Präparat nach Anspruch 1, worin das resorptionsverstärkende System aus den Komponenten (b 1) und (b 2-1) besteht.
3. Präparat nach Anspruch 2, worin die Komponente (b 1) ein Polyoxyäthylenglykol-lauryläther und die Komponente (b 2-1) ein PEG-8-caprylat/caprat-glyzeridester ist.
4. Präparat nach Anspruch 1, worin das resorptionsverstärkende System aus den Komponenten (b 1)

und (b 2-2) besteht.

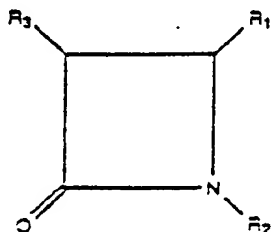
5. Präparat nach Anspruch 4, worin die Komponente (b 1) ein Polyoxyäthylenglykol-lauryläther und die Komponente (b 2-2) Natriumcaprylat ist.

6. Präparat nach Anspruch 1, worin das resorptionsverstärkende System aus den Komponenten (b 1) und (b 2-3) besteht.

7. Präparat nach Anspruch 6, worin die Komponente (b 1) ein Polyoxyäthylenglykol-lauryläther und die Komponente (b 2-3) ein PEG-Glyzerincocoat ist.

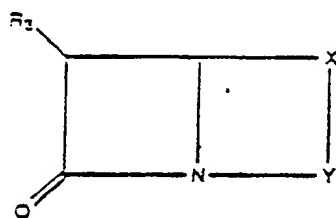
8. Präparat nach Anspruch 1-7, worin die antibakteriell wirksame Verbindung ein β -Lactam ist.

9. Präparat nach Anspruch 8, worin das β -Lactam die Formel

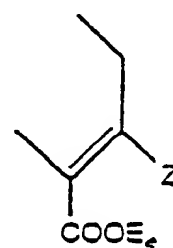
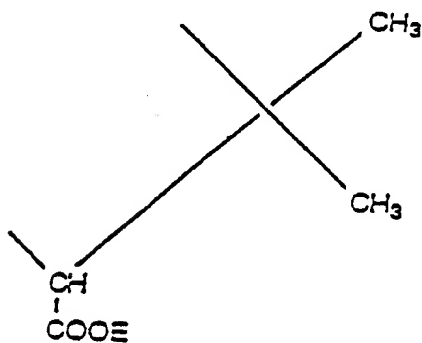


besitzt,

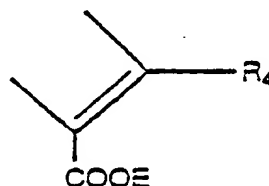
worin R_1 Wasserstoff, Alkyl oder substituiertes Alkyl, R_2 SO_3-M^+ , M^+ ein Proton oder ein Kation, R_3 eine Acylaminogruppe oder Hydroxyalkyl oder R_1 und R_2 zusammen mit dem β -Lactam (Azetidinon)-Ring, an die sie gebunden sind die Gruppe



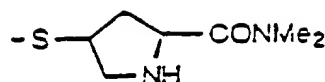
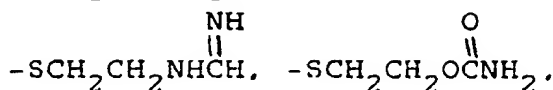
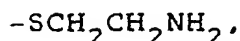
darstellen, worin X -S-, -O-, -SO-, -SO₂-, -CH₂- oder -CH(CH₃)- ist und Y eine Gruppe



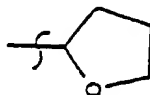
oder



bedeutet, worin R₄ eine substituierte Thiogruppe, wie Aethylthio,



oder eine fakultativ substituierte niedere Alkylgruppe wie Aminomethyl, Acylaminomethyl,



oder eine substituierte Oxygruppe wie Carbamoyloxy

(-O $\overset{\text{O}}{\parallel}$ C NH₂), darstellt, das C-Atom, das die -COOE-Gruppe trägt, an das Stickstoffatom des β -Lactamrings gebunden ist, Z Wasserstoff, Halogen, Alkoxy oder CH₂T ist, wobei T Wasserstoff, Alkyl, -CO-O-, Pyridinium, Carboxamidopyridinium, Aminopyridinium, Carbamoyloxy, Azido, Cyano, Hydroxyl, die Gruppe -S-Phenyl darstellt, die substituiert sein kann, oder die Gruppe -S-het darstellt, worin "het" ein fakultativ substituiertes 5- oder 6-gliedriger heterocyclischer Ring ist und wobei E Wasserstoff, ein pharmazeutisch anwendbarer Estergruppe oder ein salzbildendes Kation darstellt.

10. Präparat nach Anspruch 8, worin die antibakteriell wirksame Verbindung (E)-2-(Isobutoxycarbonyl)-2-pentenyl-(6R,7R) -7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(methoxyimino)-acetamido] -3-(azidomethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4.2.0]oct -2-en-2-carboxylat ist.

11. Präparat nach Anspruch 8, worin die antibakteriell wirksame Verbindung Ceftriaxon oder ein pharmazeutisch anwendbares Salz, Ester oder Hydrat davon ist.

12. Präparat nach den Ansprüchen 1-11 in einer magensaftresistent überzogenen, oralen Darreichungsform.

13. Präparat nach Anspruch 1-11 in einer rektalen Darreichungsform.



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 370 481 A3**

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: **89121548.5**

51 Int. Cl.⁵: **A61K 47/10, A61K 47/12,
A61K 47/14**

22 Anmeldetag: **21.11.89**

30 Priorität: **22.11.88 US 274590**

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
30.05.90 Patentblatt 90/22

64 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

68 Veröffentlichungstag des später veröffentlichten
Recherchenberichts: **16.01.91 Patentblatt 91/03**

71 Anmelder: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**
Postfach 3255
CH-4002 Basel(CH)

72 Erfinder: **Bachynsky, Maria Oksana**
38 Carrie Court
Nutley, N.J. 07110(US)
Erfinder: **Infeld, Martin Howard**
6 Puers Placem
Upper Montclair, N.J. 07043(US)
Erfinder: **Shah, Navnit**
203 Beverly Hill Road
Clifton, N.J. 07012(US)
Erfinder: **Unowsky, Joel**
203 East McClellan Street
Livingston, N.J. 07039(US)

74 Vertreter: **Lederer, Franz, Dr. et al**
Lederer, Keller & Riederer Patentanwälte
Lucile-Grahn-Strasse 22 22
D-8000 München 80(DE)

54 **Pharmazeutische Präparate zur verbesserten Resorption antibakterieller Verbindungen.**

- 57 Pharmazeutisches Präparat, enthaltend
- (a) eine antibakteriell wirksame Verbindung, und
 - (b) eine wirksame Menge eines resorptionsverstärkenden 2-Komponenten-Systems, das als erste Komponente (b 1) einen Aether aus einem C₆-C₁₈-Alkohol und Polyoxyäthylenglykol und als zweite Komponente entweder
 - (b 2-1) einen Polyoxyäthylenglykol-C₆-C₁₈-carbonsäureglyzeridester, oder
 - (b 2-2) eine C₆-C₁₈-Carbonsäure oder ein pharmazeutisch anwendbares Salz davon, oder
 - (b 2-3) einen Ester aus zwei oder mehr C₆-C₁₈-Carbonsäuren, Glycerin und einem Polyoxyäthylenglykol.

EP 0 370 481 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 89 12 1548

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
X	EP-A-0 126 348 (KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES) * Seite 1, Zeilen 5-8; Seite 2, Zeilen 6-8,17-18; Seite 3, Zeilen 3-5; Seite 5, Zeile 25; Seite 6, Zeilen 6,9; Ansprüche 4 *	1,2,4,5, 8-11,13	A 61 K 47/10 A 61 K 47/12 A 61 K 47/14
Y	---	6,7,12	
Y	EP-A-0 179 583 (MERCK & CO.) * Seite 5, Zeilen 4-7,16; Seite 11, Zeilen 3-5,14 *	6,12	
Y	EP-A-0 024 031 (STERLING DRUGS INC.) * Seite 1, Zeilen 3-4; Seite 8, Zeilen 10-14 *	7	

Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
Den Haag		05 November 90	VENTURA AMAT A.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: mündliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus anderen Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			